

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Solifenacine EG 5 mg filmomhulde tabletten

Solifenacine EG 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet van Solifenacine EG 5 mg bevat 5 mg solifenacinesuccinaat, overeenkomend met 3,8 mg solifenacine.

Elke filmomhulde tablet van Solifenacine EG 10 mg bevat 10 mg solifenacinesuccinaat, overeenkomend met 7,5 mg solifenacine.

Hulpstoff(en) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet van Solifenacine EG 5 mg bevat 107,5 mg lactosemonohydraat.

Elke filmomhulde tablet van Solifenacine EG 10 mg bevat 102,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Elke 5 mg-tablet is een ronde, lichtgele, biconvexe filmomhulde tablet met een diameter van 8 mm.

Elke 10 mg-tablet is een ronde, lichtroze, biconvexe filmomhulde tablet met een diameter van 8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Solifenacine EG is geïndiceerd bij volwassenen voor de symptomatische behandeling van urge-incontinentie en/of verhoogde mictiefrequentie en -aandrang zoals kan voorkomen bij patiënten met overactieve blaassyndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen, inclusief bejaarden

De aanbevolen dosering is 5 mg solifenacinesuccinaat eenmaal daags. Indien nodig kan de dosering worden verhoogd naar eenmaal daags 10 mg solifenacinesuccinaat.

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring > 30 ml/min) is geen dosisaanpassing nodig. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min) dienen voorzichtig te worden behandeld en mogen niet meer dan 5 mg eenmaal daags innemen (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig. Patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score van 7 tot 9) dienen voorzichtig te worden behandeld en mogen niet meer dan 5 mg eenmaal daags innemen (zie rubriek 5.2).

Sterke remmers van cytochroom P450 3A4

De maximale dosis Solifenacine EG dient beperkt te worden tot 5 mg wanneer men gelijktijdig behandeld wordt met ketoconazol of therapeutische doseringen van andere sterke CYP3A4-remmers, zoals bijv. ritonavir, nelfinavir, itraconazol (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van solifenacine bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Daarom mag Solifenacine EG niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

Solifenacine EG dient via de mond te worden ingenomen en in zijn geheel met vloeistof te worden doorgeslikt. Het kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Solifenacine is gecontra-indiceerd bij patiënten met urineretentie, een ernstige gastro-intestinale aandoening (met inbegrip van toxisch megacolon), myasthenia gravis of nauwehoekglaucoom, en bij patiënten met een risico op deze aandoeningen.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).
- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).
- Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of matige leverinsufficiëntie en die worden behandeld met een sterke CYP3A4-remmer, bijv. ketoconazol (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Andere oorzaken van frequent urineren (hartfalen of nierziekte) dienen voor de behandeling met Solifenacine EG te worden onderzocht. Indien een urineweginfectie aanwezig is, dient een passende antibacteriële therapie te worden ingezet.

Solifenacine EG dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met:

- een klinisch significante obstructie van de afvoer van de blaas met een risico op urineretentie.
- gastro-intestinale obstructie.
- een risico op verminderde gastro-intestinale motiliteit.
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min; zie rubriek 4.2 en 5.2) en de doseringen mogen niet hoger zijn dan 5 mg voor deze patiënten.
- matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score van 7 tot 9; zie rubriek 4.2 en 5.2) en de doseringen mogen niet hoger zijn dan 5 mg voor deze patiënten.
- gelijktijdig gebruik van een sterke CYP3A4-remmer, bijv. ketoconazol (zie rubriek 4.2 en 4.5).
- een hiatus hernia/gastro-oesofageale reflux en/of die gelijktijdig geneesmiddelen innemen (zoals bisfosfonaten) die oesofagitis kunnen veroorzaken of verergeren.
- autonome neuropathie.

QT-verlenging en torsade de pointes werden waargenomen bij patiënten met risicofactoren, zoals reeds bestaande lange QT-syndroom en hypokaliëmie.

De veiligheid en werkzaamheid werden nog niet vastgesteld bij patiënten met een neurogene oorzaak voor overactiviteit van de blaas.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Bij sommige patiënten behandeld met solifenacinesuccinaat werd angio-oedeem met luchtwegobstructie gemeld. Indien angio-oedeem optreedt, dient solifenacinesuccinaat te worden gestaakt en dient een geschikte therapie te worden ingesteld en/of dienen maatregelen te worden genomen.

Anafylactische reactie werd gemeld bij sommige patiënten behandeld met solifenacinesuccinaat. Bij patiënten die anafylactische reacties ontwikkelen dient solifenacinesuccinaat te worden gestaakt en dient een passende behandeling en/of dienen maatregelen te worden genomen.

Het maximale effect van Solifenacine EG kan ten vroegste na 4 weken worden vastgesteld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacologische interacties

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die anticholinerge eigenschappen hebben, kan resulteren in meer uitgesproken therapeutische effecten en bijwerkingen. Alvorens met een andere anticholinerge therapie te beginnen dient een interval van ongeveer één week in acht te worden genomen na het stoppen van de behandeling met Solifenacine EG. Het therapeutische effect van solifenacine kan worden verminderd door gelijktijdige toediening van cholinerge receptoragonisten.

Solifenacine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de motiliteit van het maagdarmkanaal bevorderen, zoals metoclopramide en cisapride.

Farmacokinetische interacties

In-vitro-studies hebben aangetoond dat solifenacine bij therapeutische concentraties geen remming veroorzaakt van uit humane levermicrosomen verkregen CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 of 3A4. Daarom is het onwaarschijnlijk dat solifenacine de klaring verandert van geneesmiddelen die door deze CYP-enzymen worden gemetaboliseerd.

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van solifenacine

Solifenacine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg/dag), een sterke CYP3A4-remmer, resulteerde in een verdubbeling van de AUC van solifenacine, terwijl een ketoconazoldosis van 400 mg/dag resulteerde in een verdrievoudiging van de AUC van solifenacine. Daarom dient de maximale dosis van Solifenacine EG beperkt te worden tot 5 mg wanneer het gelijktijdig wordt gebruikt met ketoconazol of therapeutische doseringen van andere sterke CYP3A4-remmers (bijv. ritonavir, nelfinavir, itraconazol) (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige behandeling van solifenacine en een sterke CYP3A4-remmer is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of matige leverinsufficiëntie.

De effecten van enzyminductie op de farmacokinetiek van solifenacine en zijn metabolieten, noch het effect van substraten met een hogere affiniteit voor CYP3A4 op de blootstelling aan solifenacine, werden onderzocht. Aangezien solifenacine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, zijn farmacokinetische interacties mogelijk met andere CYP3A4-substraten met een hogere affiniteit (bijv. verapamil, diltiazem) en CYP3A4-induceerders (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine).

Effect van solifenacine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Orale contraceptiva

Inname van solifenacine toonde geen farmacokinetische reactie aan van solifenacine met gecombineerde orale contraceptiva (ethinylestradiol/levonorgestrel).

Warfarine

Inname van solifenacine had geen invloed op de farmacokinetiek van R-warfarine of S-warfarine of hun effect op de prothrombinetijd.

Digoxine

Inname van solifenacine had geen invloed op de farmacokinetiek van digoxine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van vrouwen die zwanger werden tijdens de inname van solifenacine. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe schadelijke effecten op de vruchtbaarheid, de ontwikkeling van het embryo/de foetus of de bevalling (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de excretie van solifenacine in de moedermelk. Bij muizen werden solifenacine en/of zijn metabolieten uitgescheiden in de melk en veroorzaakten een dosisafhankelijk falen van de groei van de neonatale muizen (zie rubriek 5.3). Het gebruik van solifenacine dient daarom tijdens de borstvoeding te worden vermeden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Aangezien solifenacine, zoals andere anticholinerge stoffen, wazig zien en, minder vaak, slaperigheid en vermoeidheid kan veroorzaken (zie rubriek 4.8), kan het vermogen om voertuigen te besturen en machines te bedienen negatief worden beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Als gevolg van zijn farmacologisch effect kan solifenacine anticholinerge bijwerkingen veroorzaken van (over het algemeen) lichte of matig ernstige aard. De frequentie van de anticholinerge bijwerkingen hangt af van de dosis. De meest gerapporteerde bijwerking met solifenacine was een droge mond. Dit kwam voor bij ongeveer 11 % van de patiënten behandeld met 5 mg eenmaal daags, bij 22 % van de patiënten behandeld met 10 mg eenmaal daags en bij 4 % van met placebo behandelde patiënten. De ernst van de droge mond was over het algemeen licht en leidde slechts in enkele gevallen tot het afbreken van de behandeling. Over het algemeen was de therapietrouw erg hoog (ongeveer 99 %) en ongeveer 90 % van de patiënten behandeld met solifenacine voltooide de volledige behandelingsperiode van 12 weken.

b. Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Frequentie	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Zeer zelden < 1/10.000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Systeem/ orgaanklassen volgens MedDRA						
Infecties en parasitaire aandoeningen			Urineweg- infectie, cystitis			
Immuunsysteema aandoeningen						Anafylactische reactie*
Voedings- en stofwisselings- stoornissen						Verminderde eetlust*, hyperkaliëmie*
Psychische stoornissen					Hallucinaties*, verwardheid*	Delirium*
Zenuwstelsel- aandoeningen			Slaperigheid, dysgeusie	Duizeligheid*, hoofdpijn*		
Oog- aandoeningen		Wazig zien	Droge ogen			Glaucoom*
Hart- aandoeningen						Torsades de pointes*,

Frequentie	Zeer vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Zeer zelden < 1/10,000	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Systeem/ orgaanklassen volgens MedDRA						
						QT-verlenging op het elektrocardiogram*, atriumfibrilleren*, palpitaties*, tachycardie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Droge neus-slijmvliezen			Dysfonie*
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Droge mond	Constipatie, misselijkheid, dyspepsie, buikpijn	Gastro-oesofageale reflux, droge keel	Colonobstructie, fecale impactie, braken*		Ileus*, ongemakken in de buik*
Lever- en gal-aandoeningen						Leveraandoening*, abnormale leverfunctietest*
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Droge huid	Pruritus*, uitslag*	Erythema multiforme*, urticaria*, angio-oedeem*	Exfoliatieve dermatitis*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen						Spierzwakte*
Nier- en urineweg-aandoeningen			Mictieproblemen	Urineretentie		Nierinsufficiëntie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Vermoeidheid, perifeer oedeem			

* waargenomen postmarketing

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie
– Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tel.: (+352) 2478 5592

E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering met solifenacinesuccinaat kan mogelijk leiden tot ernstige anticholinerge effecten. De hoogste dosis solifenacinesuccinaat die per ongeluk aan één patiënt werd gegeven, was 280 mg in een periode van 5 uur. Dit resulteerde in veranderingen in mentale toestand waarvoor geen ziekenhuisopname nodig was.

Behandeling

In het geval van een overdosering met solifenacinesuccinaat dient de patiënt te worden behandeld met geactiveerde kool. Maagspoeling is zinvol indien dit binnen 1 uur wordt uitgevoerd, maar braken dient niet te worden uitgelokt.

Zoals voor andere anticholinergica kunnen symptomen als volgt worden behandeld:

- Ernstige centraal anticholinerge effecten zoals hallucinaties of uitgesproken opwinding: behandelen met fysostigmine of carbachol.
- Convulsies of uitgesproken opwinding: behandelen met benzodiazepines.
- Respiratoire insufficiëntie: behandelen met kunstmatige beademing.
- Tachycardie: behandelen met bètablokkers.
- Urineretentie: behandelen met katheterisatie.
- Mydriasis: behandelen met pilocarpine oogdruppels en/of de patiënt in een donkere ruimte plaatsen.

Zoals met andere antimuscarinica dient in geval van overdosering speciale aandacht te worden geschonken aan patiënten met een bekend risico op QT-verlenging (i.e. hypokaliëmie, bradycardie en gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen) en relevante reeds bestaande hartziekten (i.e. myocardischemie, aritmie en congestief hartfalen).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urologische geneesmiddelen, middelen bij overactieve blaas en incontinentie, ATC-code: G04BD08.

Werkingsmechanisme

Solifenacine is een competitieve, specifieke cholinerge-receptorantagonist.

De urineblaas wordt geïnnerveerd door parasymphatische cholinerge zenuwen. Acetylcholine veroorzaakt samentrekking van het gladde spierweefsel van de detrusor via muscarinereceptoren waarbij overwegend het M3-subtype betrokken is. *In vitro* en *in vivo* farmacologische onderzoeken geven aan dat solifenacine een competitieve remmer van de muscarine M3-subtype receptor is.

Bovendien werd aangetoond dat solifenacine een specifieke antagonist is voor muscarinereceptoren door een lage of geen affiniteit voor verscheidene andere receptoren en geteste ionkanalen te vertonen.

Farmacodynamische effecten

Behandeling met solifenacine in doseringen van 5 mg en 10 mg daags werd onderzocht in verscheidene dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies bij mannen en vrouwen met een overactieve blaas.

Zoals aangetoond in de tabel hieronder, lieten de doses solifenacine van zowel 5 mg als 10 mg ten opzichte van placebo statistisch significante verbeteringen zien in de primaire en secundaire eindpunten. De werkzaamheid werd binnen één week na de start van de behandeling waargenomen en gestabiliseerd over een periode van 12 weken. Een langdurige open-labelstudie heeft aangetoond dat de werkzaamheid gedurende ten minste 12 maanden behouden bleef. Na een behandeling van 12 weken was ongeveer 50 % van de patiënten met incontinentie voor behandeling vrij van incontinentie, en bereikte daarbij 35 % van de patiënten een mictiefrequentie van minder dan 8 micties per dag. Behandeling van de symptomen van overactieve blaas resulteerde tevens in een verbetering van een aantal "Quality of Life"-aspecten, zoals de algemene gezondheidsperceptie, de impact van incontinentie, rolbeperkingen, fysieke beperkingen, sociale beperkingen, emoties, de ernst van de symptomen, maatregelen m.b.t. de ernst en de verhouding slaap/energie.

Resultaten (verzamelde gegevens) van vier gecontroleerde Fase 3-studies met een behandelingsduur van 12 weken

	Placebo	Solifenacine 5 mg eenmaal per dag	Solifenacine 10 mg eenmaal per dag	Tolterodine 2 mg tweemaal per dag
Aantal micties per 24 uur				
Gemiddelde baseline	11,9	12,1	11,9	12,1
Gemiddelde afname t.o.v. baseline	1,4	2,3	2,7	1,9
% verschil t.o.v. baseline	(12 %)	(19 %)	(23 %)	(16 %)
n	1.138	552	1.158	250
p-waarde*		< 0,001	< 0,001	0,004
Aantal aandrangepisodes per 24 uur				
Gemiddelde baseline	6,3	5,9	6,2	5,4
Gemiddelde afname t.o.v. baseline	2,0	2,9	3,4	2,1
% verschil t.o.v. baseline	(32 %)	(49 %)	(55 %)	(39 %)
n	1.124	548	1.151	250
p-waarde*		< 0,001	< 0,001	0,031
Aantal incontinentie-episodes per 24 uur				
Gemiddelde baseline	2,9	2,6	2,9	2,3
Gemiddelde afname t.o.v. baseline	1,1	1,5	1,8	1,1
% verschil t.o.v. baseline	(38 %)	(58 %)	(62 %)	(48 %)
n	781	314	778	157
p-waarde*		< 0,001	< 0,001	0,009
Aantal nycturie-episodes per 24 uur				
Gemiddelde baseline	1,8	2,0	1,8	1,9
Gemiddelde afname t.o.v. baseline	0,4	0,6	0,6	0,5
% verschil t.o.v. baseline	(22 %)	(30 %)	(33 %)	(26 %)
n	1.005	494	1.035	232
p-waarde*		0,025	< 0,001	0,199
Geplast volume per mictie				
Gemiddelde baseline	166 ml	146 ml	163 ml	147 ml
Gemiddelde toename t.o.v. baseline	9 ml	32 ml	43 ml	24 ml
% verschil t.o.v. baseline	(5 %)	(21 %)	(26 %)	(16 %)
n	1.135	552	1.156	250
p-waarde*		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Aantal luiers per 24 uur				
Gemiddelde baseline	3,0	2,8	2,7	2,7
Gemiddelde afname t.o.v. baseline	0,8	1,3	1,3	1,0
% verschil t.o.v. baseline	(27 %)	(46 %)	(48 %)	(37 %)
n	238	236	242	250
p-waarde*		< 0,001	< 0,001	0,010

Opmerking: In 4 van de pivotale studies werden solifenacine filmomhulde tabletten van 10 mg en placebo gebruikt. In 2 van de 4 studies werden ook solifenacine filmomhulde tabletten van 5 mg gebruikt en in één van de studies werd tolterodine 2 mg tweemaal per dag gebruikt.

Niet alle parameters en behandelingsgroepen werden geëvalueerd in elke individuele studie. Daarom kunnen de aantallen patiënten in de tabel verschillen per parameter en per behandelingsgroep.

* P-waarde voor de vergelijking per paar met placebo

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na inname van Solifenacine EG tabletten worden maximum solifenacine plasmaconcentraties (C_{max}) bereikt na 3 tot 8 uur. De t_{max} is onafhankelijk van de dosis. De C_{max} en de oppervlakte onder de curve

(AUC) nemen evenredig toe met de dosis tussen 5 en 40 mg. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 90 %. Voedselinname heeft geen effect op de C_{\max} en AUC van solifenacine.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume van solifenacine na intraveneuse toediening bedraagt ongeveer 600 l. Solifenacine wordt in grote mate (ongeveer 98 %) gebonden aan plasmaproteïnen, voornamelijk α 1-glycoproteïnezuur.

Biotransformatie

Solifenacine wordt in grote mate gemetaboliseerd door de lever, voornamelijk door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Er bestaan echter ook andere metabole routes, die kunnen bijdragen aan het metabolisme van solifenacine. De systemische klaring van solifenacine is ongeveer 9,5 l/uur en de terminale halfwaardetijd van solifenacine is 45-68 uur. Na orale toediening werden in het plasma naast solifenacine één farmacologisch actieve metaboliet (4R-hydroxy solifenacine) en drie inactieve metabolieten (N-glucuronide, N-oxide en 4R-hydroxy-N-oxide solifenacine) gevonden.

Eliminatie

Na een eenmalige toediening van 10 mg [14 C-gelabeld]-solifenacine werd ongeveer 70 % van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en 23 % in de feces over een periode van 26 dagen. In de urine werd ongeveer 11 % van de radioactiviteit teruggevonden als onveranderd werkzaam bestanddeel; ongeveer 18 % als de N-oxide metaboliet, 9 % als de 4R-hydroxy-N-oxide metaboliet en 8 % als de 4R-hydroxy metaboliet (actieve metaboliet).

Lineariteit/non-lineariteit

In het therapeutische doseringsbereik is de farmacokinetiek lineair.

Bijzondere patiënten

Bejaarden

Een aanpassing van de dosering op basis van de leeftijd van de patiënt is niet vereist. Studies bij bejaarden hebben aangetoond dat de blootstelling aan solifenacine, uitgedrukt in AUC, na toediening van solifenacinesuccinaat (5 mg en 10 mg eenmaal daags) gelijk was tussen gezonde bejaarde personen (65-80 jaar) en gezonde jonge personen (jonger dan 55 jaar). De gemiddelde absorptiesnelheid, uitgedrukt in t_{\max} , was iets langzamer en de halfwaardetijd ongeveer 20 % langer bij bejaarde personen. Deze geringe verschillen werden klinisch niet significant geacht.

De farmacokinetiek van solifenacine werd niet vastgesteld bij kinderen en adolescenten.

Geslacht

De farmacokinetiek van solifenacine wordt niet beïnvloed door het geslacht.

Ras

De farmacokinetiek van solifenacine wordt niet beïnvloed door het ras.

Nierinsufficiëntie

De AUC en C_{\max} van solifenacine bij patiënten met lichte en matige nierinsufficiëntie was niet significant verschillend van die gevonden bij gezonde vrijwilligers. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) was de blootstelling aan solifenacine significant groter dan bij de controles, met toenames in C_{\max} van ongeveer 30 %, in AUC van meer dan 100 % en in $t_{1/2}$ van meer dan 60 %. Een statistisch significant verband werd waargenomen tussen de creatinineklaring en de solifenacineklaring.

De farmacokinetiek bij patiënten die hemodialyse ondergaan werd niet onderzocht.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score van 7 tot 9) is de C_{\max} niet beïnvloed, de AUC met 60 % toegenomen en de $t_{1/2}$ verdubbeld. De farmacokinetiek van solifenacine bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie werd niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, vruchtbaarheid, embryofetale ontwikkeling, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. In de pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij muizen veroorzaakte een behandeling met solifenacine van de lacterende moeder, in klinisch relevante concentraties, een dosisafhankelijk lager postpartum overlevingscijfer, een verminderd gewicht bij de jongen en een tragere fysieke ontwikkeling. Een dosisgerelateerde toename van de mortaliteit zonder voorafgaande klinische tekenen trad op bij juveniele muizen die behandeld werden vanaf dag 10 of 21 na de geboorte met doses die een farmacologisch effect bereikten, en beide groepen hadden een grotere mortaliteit in vergelijking met volwassen muizen. Bij juveniele muizen die postnataal behandeld werden vanaf dag 10, was de plasmablootstelling hoger dan bij volwassen muizen; bij postnatale behandeling vanaf dag 21 was de systemische blootstelling vergelijkbaar met die van volwassen muizen. De klinische implicaties van de verhoogde mortaliteit bij juveniele muizen zijn niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Hypromellose

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Macrogol 8000

Talk

IJzeroxide geel (E172)

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Macrogol 8000

Talk

IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking:

De tabletten zijn alternatief verpakt in PVC-Aluminium blisterverpakkingen, PVC-Aluminium geperforeerde unit-dose blisterverpakkingen, PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen of OPA/Al/PVC-Aluminium blisterverpakkingen. De blisterverpakkingen zijn verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 105, 120, 150, 180 en 200 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Solifenacine EG 5 mg filmomhulde tabletten (PVC-Alu of PVC/PVdC-Alu): BE512684

Solifenacine EG 5 mg filmomhulde tabletten (OPA/Al/PVC-Alu): BE512693

Solifenacine EG 10 mg filmomhulde tabletten (PVC-Alu of PVC/PVdC-Alu): BE512702

Solifenacine EG 10 mg filmomhulde tabletten (OPA/Al/PVC-Alu): BE512711

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 juli 2017

Datum van laatste verlenging: 9 december 2021

10. DATUM VAN GOEDKEURING / HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2021

Datum van herziening van de tekst: 05/2021